

# **Buprenorphine/naloxone szubsztitúciós kezelés alatt álló opiátfüggők pszichoszociális tüneteinek változásai**

Doktori tézisek

**Dr. Petke Zsolt**

Semmelweis Egyetem  
Patológiai Tudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Rácz József, egyetemi tanár, MTA Doktora

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Forgács Iván, Professor emeritus

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Hoyer Mária, Ph.D.

Dr. Harmat György, Ph.D.

Budapest  
2011.

## Bevezetés

Az intravénás kábítószerhasználat miatt terápiát igénylő magyarországi betegpopuláció jelentős része heroinhasználó. A problémás szerhasználat és a pszichiátriai betegségek között szoros összefüggés rajzolódik ki, elsősorban a személyiségzavarokat, affektív és pszichotikus kórképeket tekintve; jelentős közegészségügyi következményei között említhető a tű- és eszközmegosztásból származó maradandó egészségkárosodás vagy halált okozó fertőző betegségek (elsősorban a hepatitisz B, C, HIV), illetve a túladagolások okozta halálesetek.

Megállapíthatjuk, hogy a pszichiátriai tünetek előfordulásának gyakorisága és a kockázati magatartásformák között pozitív korreláció van. Eszerint minél több tünettel rendelkezik valaki, annál valószínűbb, hogy több, a tűmegosztással kapcsolatos kockázati magatartásformát tanúsít. Azonban nem egyértelműsíthető a mentális egészségzavarok és a problémás szerhasználat közötti összefüggés iránya.

A kutatásban résztvevők 68,8%-a férfi 31,2%-a nő. Többségük, 77,5 %-uk nagyvárosban lakik, városban 10%-uk, illetve kistélepülésen 7,5%-uk. Nagyvárosnak tekintettük a 100.000, vagy annál több lakost számláló városokat, közepesnek a 10.000 és 100.000 közé esőket és kis településnek a 10.000 lakosnál kevesebbrel bíró településeket. A válaszadók 67,5%-a budapesti lakos, ezen belül jellemzően Budapest belső kerületei dominálnak.

A megkérdezettek életkora 18 és 45 éves kor közé esik. Ezen belül 2,5%-uk (2 fő) 18 és 20 év közöttiek, 15%-uk 21 és 25 év közötti, 37,5%-uk 26 és 30 éves kor közötti, ebben a korcsoportban a legnagyobb a gyakoriság, ezt követi közvetlenül 26,7%-kal a 31 és 35 év kor közé esők csoportja, valamivel kevesebben 13,7%-nyian 36-40 év közöttiek, és csupán 5% tartozik a 41-45 évesek csoportjába.

A nemzetközi szakirodalom a társadalmi kirekesztődést egy olyan következmény-komplexumként definiálja, amely magában foglalja a hátrányos fizikai-mentális egészségi állapotot, a társadalmi és intézményi kapcsolatok beszűkülését, a hajléktalanságot, a munkanélküliséget, a bűncselekmények elkövetését. Ezek az egyén és a helyi közösségek

kirekesztődésének olyan dimenziói, amelyek szoros összefüggést mutatnak a problémás szerhasználattal, jóllehet ezen összefüggés iránya továbbra is vitatott.

A problémás droghasználat társas kapcsolatokra gyakorolt hatása az egyén családi és más, releváns kapcsolatainak leépülése, illetve kapcsolatainak, kapcsolathálójának szűkülése olyan csoportokra, amelyeket hasonló státuszú és életformájú egyének alkotnak. Az eddigi tapasztalatok azt mutatják, hogy az intravénás használók elsősorban más injektálókkel létesítenek társas (baráti és szexuális) kapcsolatokat, vagy ahogyan Williams és munkatársai fogalmaznak: az intravénás használók kapcsolathálóját a droghasználat strukturálja. A társas kapcsolatok leszűkülése jelentős mértékben hátráltathatja a kezelésbe jutást, csökkentheti a valós kezelési szükségletek percepcióját. Az opiátfüggők szubsztitúciós terápiája világszerte elterjedt kezelési mód, a parciális antagonistá hatású buprenorfin/naloxone alkalmazását Magyarországon 2007-ben kezdték el, azonban hazai kutatás az eredményességére vonatkozóan mindeddig nem történt, a metadonterápia hazai eredményei úgyszintén kevésbé dokumentáltak.

Bár a nemzetközi kutatások nem egybehangzóak abban, hogy elsőként választandó szerként javasolható-e a lassan három éve bevezetett gyógyszer, úgy tűnik, hogy alkalmazása mindenképpen biztonságosabb, mint a metadon, tekintve, hogy az opiáthatású buprenorfin molekulával együtt bevételkor a szervezetbe kerül az antagonistá hatású naloxone is, amely blokkolja a további opiátok hatását a receptoron, csökkentve ezzel a túladagolás kockázatát. A kezelés alatt álló kliensek pszichológiai és szociális tüneteinek változásai ezáltal a szer hatékonyságának jellemzőiként működnek.

A szubsztitúciós kezelésbe kerülés az elégtelen ellátórendszer és a szakemberhiány miatt az opiátfüggők körében jelenleg egy „kiváltságos” kezelésként értékelhető. Ezért a különböző terápiás típusok közötti eltérések felmérése a betegek hatékonyabb ellátása szempontjából is elsődleges.

## Célkitűzések

Bár a buprenorphine/naloxone alkalmazásával kapcsolatosan rendelkezésre állnak nemzetközi vizsgálati eredmények, a Suboxone (Buprenorphine/Naloxone kombinált készítmény) terápia hatékonyságáról nemzetközi viszonylatban is alig készültek kutatások.

Vizsgálatunk célja a Suboxone magyarországi bevezetésével párhuzamosan ezen terápia monitorozása és hatékonyságának elemzése volt, illetve ezek összevetése a metadonterápiás klienseknél mért eredményekkel. A vizsgálat célja konkrétan az alábbi kérdések megválaszolására irányult:

1. Felmérni a Suboxone-szubsztitúcióban kezelt kliensek vezető pszichológiai tüneteiben (szorongás, depresszió, sóvárgás) történt változásokat az első fél éves terápia alatt.
2. A betegek függőségi jellemzői alapján (ASI) értékelni a változásokat, a már rutinszerűen alkalmazott metadonszubsztitúciós kezeléssel szemben.
3. A terápiás eredmények alapján történő, a terápiában maradáshoz előrejelző esetleges prediktorok azonosítása.

## Módszerek

Vizsgálatunk két betegpopuláció összehasonlítására épül, időben az első 2001 márciusa és 2003 márciusa között készült a Nyíró Gyula Kórház Drogambulanciáján három hónapnál hosszabb időre tervezett metadonkezelésbe kerülő opiátfüggőkkel. Ez összesen 200 fő bevonását jelentette, a kutatás vezetője Demetrovics Zsolt dr. volt.

A második betegcsoport 2007 novembere és 2008 áprilisa között Magyarországon bevezetésre kerülő buprenorphine/naloxone tartalmú Suboxone-t szedett, hat magyarországi drogambulancián, helyettesítő terápiaként. A Suboxone ötvözi az alacsonyküszöbű és az absztinencia orientált kezeléseket, amennyiben alkalmazása mindenképpen biztonságosabb, mint a metadon, tekintve, hogy az opiáthatású buprenorphin molekulával együtt, bevételekor a szervezetbe kerül az antagonistá hatású naloxone is, amely blokkolja a további opiátok hatását a receptoron, csökkentve ezzel a heroin használat előfordulását és a túladagolás kockázatát.

A vizsgálati periódusban összesen 80 opiátfüggő beteg került Suboxone kezelésbe valamennyiüket bevontuk a kutatásba. A vizsgálati személyek 68,8%-a (55 fő) férfi, 31,2%-a (25 fő) nő volt. Átlagéletkoruk 30 év (sd=5 év, 18-45 év közöttiek).

A kezelés a Suboxone Terápiás Protokoll alapelvei mentén zajlott. A szükséges dózist és annak adagolását a kezelőorvos állapította meg, a kutatás ezeket a paramétereket nem rögzítette. A kezelés első 30 napjában a beteg naponta jelent meg a kezelésen. Ezt követően két hétig minden második-harmadik napon, majd hetente kereste fel személyesen a kezelőhelyet.

A vizsgálat során a szükséges laborvizsgálatok, valamint HIV és HCV szűrés mellett, vizsgáltuk az addikció súlyosságát, a komorbid pszichiátriai zavarok előfordulását, valamint több, a pszichoszociális státuszra vonatkozó paramétert.

## **Eredmények**

### **Szorongás**

Igen kedvező eredményeket mutat a STAI és a Hamilton szorongást felmérő interjú is. A leglátványosabb különbségeket az első hónapban figyelhetjük meg, ahol a szorongás csökkenése szignifikáns különbséget mutat. Az első és a második mérési pont között jelentősen visszaesett a szorongás szintje a kezelésben résztvevőknél, a későbbiekben ez a csökkent szorongási szint állandósulását regisztráltuk.

### **Depressziós tünetek**

A Beck depressziót mérő skála szignifikáns elmozdulást mért a depresszió javulását illetően, szignifikáns elmozdulás figyelhető meg, kedvező irányba. A kezelésbe lépéskor figyelhattunk meg nagyobb változást, a későbbi mérési pontokon a kedvezőbb állapot szinten maradása volt jellemző.

### **Sóvárgás**

Megfigyelhető, hogy a kezelés elkezdését követően jelentősen visszaesett a sóvárgás a droghasználatot illetően. Kedvező elmozdulás volt a heroin utáni sóvárgás esetében, a heroin használat szándékának, tervezésének csökkenésében, valamint annak a lehetőségnek az

elképzelésében, hogy jól tud kiszállni a droghasználatból. Ezen kívül pozitív elmozdulás volt még az elvonási tünetek alól érzett megkönnyebbülést, illetve a droghasználat kontrollját illetően. Ezen mutatók esetében mind szignifikáns javulás volt kimutatható.

A fentieken jól látszik, hogy a kezelésbe kerülés kedvezően hatott a heroinfüggőkre, mind az általános komfortérzetüket tekintve, mind a heroinhasználatot, illetve egészségi állapotukra vonatkozóan is javulást figyelhettünk meg.

### **Addikció Súlyossági Index**

Az ASI hét profiljából valamennyiben kedvező irányú elmozdulás volt tapasztalható a kezelés első hónapja során. A javulás a jogi problémák és a családi problémák terén szignifikáns volt a kezelésbe kerülés és az első hónap során mért állapot között.

Az eredmények alapján látható, hogy a nagyobb változás az első és a második mérési pont között volt megfigyelhető, azonban a kutatás későbbi fázisaiban is megfigyelhető volt a javulás, annak ellenére, hogy a különbség nem szignifikáns. Összességében elmondható, hogy az ASI teszteredmények alapján a kezelést elkezdőknél lényeges pozitív változás volt megfigyelhető az élet különböző területein, és ezek a változások egy hónap után igen látványosak.

### **Kezelésben maradásra ható tényezők elemzése**

A helyettesítő kezelések vizsgálata kapcsán megvizsgáltuk lineáris regressziós modell segítségével, hogy mely tényezők befolyásolják a kezelésben maradást, azaz mely változók növelik meg az esélyét annak, hogy a kliens hosszabb ideig vesz részt a kezelésben, illetve melyek azok a tényezők, amelyek esetleg csökkenthetik, rövidíthetik a kezelésben eltöltött időt. Az egyes személyiségbeli jellemzőket és a kezelésbe kerülés idején a kliens állapotára jellemző tényezőket vettük egy modellbe. Mind a buprenorphine/naloxone, mind a metadon kezelés esetében függő változónak a kezelésben eltöltött időt tekintettük (hetekben mérve), és független változókként a személyiségbeli és az egyes állapotfelméréshez szükséges dimenziókat (szorongás, depresszió, pszichés jóllét, stb.) tekintettük.

Ugyan a személyiségtényezők vizsgálata során nem kaptunk szignifikáns eredményeket, tendencia szinten megállapítható, hogy a két szubsztitúciós szer, feltehetően két eltérő betegtípusnál alkalmazható sikerrel: A metadonnal kezelt populáció, kezelésben maradását a

jutalomfüggés, a B/N-nal kezelt populáció kezelésben maradását az ártalomkerülés személyiségdimenziója jósolja be inkább.

A többi pszichés változó bejósoló ereje a kezelésben maradásra, egy kivételével, szintén nem vezetett szignifikáns eredményre. A B/N-nal kezelt csoport esetében a kezelésbe kerülés mért depresszió szintje azonban bejósoló erővel bírt a kezelésben maradásra, ami arra utalhat, hogy a pszichés tünetek enyhülése hosszútávon jutalmazóbb, és nagyobb megerősítéssel jár, mint a testi tünetek átmeneti enyhülése.

## Következtetések

A Suboxone-nal szerzett kezdeti tapasztalatok szerint a gyógyszer jól tolerálható és opiátfüggők szubsztitúciós terápiájában sikeresen alkalmazható. A kezelés kritikus időszakának az első egy-két hét tűnik; a kiesések aránya ebben az időszakban magas. A sikeres átállást követően azonban várható a hosszú távú kezelésben maradás.

Annak ellenére, hogy a nemzetközi kutatások nem egybehangzóak abban, hogy elsőként választandó szerként javasolható-e a Suboxone, megállapítható, hogy a kezelés alatt álló kliensek pszichológiai és szociális tüneteinek pozitív változásai a szer hatékonyságának jellemzőiként működnek.

A Suboxone-szubsztitúcióban kezelt kliensek vezető pszichológiai tüneteiben (szorongás, depresszió, sóvárgás) pozitív változásokat tapasztaltunk az első fél éves terápia alatt. A betegek függőségi jellemzői alapján (ASI) pozitívnak értékeltük a változásokat, a már rutinszerűen alkalmazott metadonszubsztitúciós kezeléssel szemben. Azonosítottuk a terápiában maradást előrejelző prediktorokat.

Hipotéziseink jelentős része beigazolódott, hisz a szubsztitúciós terápia javított a betegek pszichoszociális státuszának mutatóin.

A metadonnal és a suboxone-nal hasonló betegpopuláció érhető el a szociodemográfiai, pszichoszociális, és a függőségi állapot súlyossága tekintetében, a Suboxone szubsztitúciós kezelés – tapasztalataink alapján – az absztinenciára, mint terápiás célra, nyitott betegek számára nyújthat leginkább megoldást. Az injekciós droghasználat szorosan összefügg olyan súlyos egészségügyi következményekkel, mint a fertőző betegségek (HIV/AIDS és a

hepatitis) és a túlادagolás. Az injekciós ópiát használat a legtöbb európai országban stabil vagy csökkenő helyzetképet mutat.

A helyettesítő kezelések bizonyítottan csökkentik az intravénás szerhasználatot, így ezzel párhuzamosan csökkennek az intravénás szerhasználat okozta ártalmak.

A megfelelően beállított szubsztitúciós szer lehetőséget biztosít a teljes életmódváltásra, csökkenti a beszerzéshez kapcsolódó kriminalitást, alkalmassá tesz a munka világába való visszatérésre, valamint a szociális kapcsolatok rendezésére.

Eredményeink alapján megállapíthatjuk, hogy a szubsztitúciós programok kiterjesztése jelentősen javíthat a magyarországi heroinhasználat okozta társadalmi károkon, mind a szerhasználó egyén, mind a környezete szempontjából.

Fent részletezett eredmények - amellet, hogy a problémás heroinhasználók körében Magyarországon egyedi kutatás részét képezik - gyakorlati hasznosulása elsősorban a kliensek ellátása során várható, elsősorban azért, hogy körvonalazza a két terápiás eljárás mutatóiban várható különbségeket, közvetve lehetőséget nyújt a betegek terápiára vonatkozó motivációjának rezervált előrejelzésében. Fogódzót nyújt továbbá a terápiában maradás néhány jelentős elősegítő- és hátráltató tényezőjére.

A kutatás korlátaiként említhető elsősorban az alacsony elemszám, a viszonylag rövid, hat hónapig tartó követés, az önbevallás alapján felvett adatok, illetve a néhol erőltetett módszertani, összehasonlító elemzés. Úgy vélem, ha ezeket a korlátokat szem előtt tartjuk, és a kapott adatokat így értelmezzük, terápiás- és kutatási szempontból egyaránt hasznos következtetések vonhatók le.



## Saját publikációk jegyzéke

Az értekezés témájában megjelent eredeti közlemények:

1.

Racz J, Melles K, Márványkövi F, Lencse M, Petke Zs

Communicating the principle of "treatment instead of punishment" in Hungary on the basis of an examination of the patients at a drug outpatient clinic.

DRUGS-EDUCATION PREVENTION AND POLICY 18:(3) pp. 207-218. Paper

doi:10.3109/09687637.2010.507558. p. 11 (2011)

IF: 0.423\*

2.

Petke Zsolt, Csorba József, Mészáros Judit, Vingender István, Farkas Judit, Demetrovics Zsolt, Balázs Hedvig, Hoffmann Katalin, Kovács Zsuzsanna, Menczel Zsuzsa, Pataki Zoltán, Simor Péter, Havasi Anna, Melles Katalin, Márványkövi Ferenc, Rácz József

Kezelésben maradásra ható tényezők vizsgálata metadon- és buprenorphine/naloxone terápiában részesülő opiátfüggőknél.

ADDIKTOLÓGIA - ADDICTOLOGIA HUNGARICA 10:(1) pp. 5-31. (2011)

3.

Petke Zs, Mészáros J, Vingender I, Demetrovics Zs, Farkas J, Kovács Zs, Menczel Zs, Havasi A, Simor P, Rácz J

Early dropout after one month of Buprenorphine/Naloxone maintenance therapy.

NEW MEDICINE 15:(2) pp. 72-75. (2011)

4.

Demetrovics ZS, Farkas J, Csorba J, Németh A, Mervó B, Szemelyácz J, Fleischmann E, Kassai-Farkas Á, Petke ZS, Oroján T, Rózsa S, Rigó P, Funk S, Kapitány M, Kollár A, Rácz J

Early experiences with Suboxone maintenance therapy in Hungary.

NEUROPSYCHOPHARMACOLOGIA HUNGARICA 11:(4) pp. 249-257. (2009)

**Egyéb – nem az értekezés témájában megjelent – eredeti közlemények:**

**5.**

Simor P, Köteles F, Sándor P, Petke Z, Bódizs R

Mindfulness and dream quality: The inverse relationship between mindfulness and negative dream affect.

SCANDINAVIAN JOURNAL OF PSYCHOLOGY 52:(4) pp. 369-375. (2011)

IF: 1.078\* , DOI: 10.1111/j.1467-9450.2011.00888.x

**6.**

Kovács Zs, Pigniczkiné Rigó A, Szabó É, Sebestyén Á, Hoyer M, Fülöp E, Garamvölgyi N, Török IA, Petke Zs

The prevalence of depression and anxiety in patients with malignant breast tumour.

NEW MEDICINE 15:(2) pp. 61-66. (2011)